

OCTROOIRAAD



NEDERLAND

Ter inzage gelegde

Octrooiaanvraag Nr. 7211102

Klasse ~~124 tot 20~~ (124 aa 19 à 20).

607209/88

Int. Cl. A 61 k 37, CC. 6 07 à 27/68.

Inhoudingsdatum: 14 augustus 1971, Datum van afdrukken: 20 februari 1972.
24 uur.

De hierna volgende tekst is een afdruk van de beschrijving met conclusie(s) en tekening(en), zoals deze op bovengenoemde datum werd ingediend.

NL 2150781

DT 2240211

Aanvrager: Sterling Drug Inc. te New York, New York,
Verenigde Staten van Amerika

Gemachtigde: Ir. G.H. Boelsma c.s., Laan Copes van
Cattenburch 80, 's-Gravenhage

Ingeroepen recht
van voorrang: 16 augustus 1971, Verenigde Staten van
Amerika, no. 172.206

Korte aanduiding: Werkwijze ter bereiding van nieuwe tetra-
hydrocarbazolen.

De uitvinding heeft betrekking op de bereiding en toepassing van door fluor gesubstitueerde 3-(methylamino)- en 3-(dimethylamino)-tetrahydrocarbazolen.

In het Britse octrooischrift 1.225.664 is algemeen een klasse van 3-(gesubstitueerd amino) 1.2.3.4-tetrahydrocarbazolen beschreven met psychotropische werkzaamheid, zoals blijkt door hun vermogen de door reserpine veroorzaakte ptosis bij muizen te voorkomen, welke eigenschap verband houdt met een anti-depressiewerkzaamheid.

Gevonden werd nu, dat een bepaalde groep van 3-(gesubstitueerd amino) 1.2.3.4-tetrahydrocarbazolen, die niet met name

THIS PAGE BLANK (USPTO)

beschreven is in het Britse octrooischrift 1.225.664 weliswaar de eigenschap mist de door reserpine veroorzaakte ptosis bij muizen te voorkomen, wat een bekende proef is voor het bepalen van een anti-depressieve werking, maar, zoals hieronder nader beschreven, een dopaminergisch blokkerende werkzaamheid bij ratten vertoont, waaruit blijkt, dat zij toegepast kunnen worden als anti-psychotische middelen.

De bovengenoemde bijzondere groep van verbindingen van de uitvinding wordt gevormd door $3-(NRCH_3)Q_n$ 1,2,3,4-tetrahydrocarbazolen met de formule I van het formuleblad, waarin R waterstof of een methylgroep en Q_n een 6-fluor-, 8-fluor-, 6,7-difluor- of 6,8-difluorgroep voorstelt.

Biologische werkzaamheid

Bij ratten veroorzaakt d-amfetamine een syndroom van effekten, dat stereotyp gemaakt gedrag genoemd wordt: likken, knagen, bijten, continue bewegingen met de kop. Dit syndroom houdt verband met het vrijkomen van dopamine in het centrale zenuwstelsel door amfetamine. Apomorfine veroorzaakt een overeenkomstig syndroom als veroorzaakt wordt door amfetamine. Na een behandeling met apomorfine zijn de meest in het oog lopende effekten kauwen en likken. Bij dit syndroom is een directe stimulering van dopaminereceptoren in het centrale zenuwstelsel door apomorfine betrokken. Anti-psychotische middelen, waarvan chloorpromazine [2-chloor 10-(3-dimethylaminopropyl)fenothiazine] het prototype is, voorkomen beide syndromen door blokkering van dopaminereceptoren in het centrale zenuwstelsel. Chloorpromazine voorkomt niet de door reserpine veroorzaakte ptosis bij muizen. De verbindingen van de uitvinding bezitten een overeenkomstig profiel als hierboven beschreven voor chloorpromazine en zijn geschikt als anti-psychotische middelen.

Hieronder volgt een beschrijving van de proef, die toegepast wordt ter bepaling van de dopaminergische blokkeringswerkzaamheid van de verbindingen van de uitvinding.

A. Voorkomen van stereotyp gemaakt gedrag bij ratten, veroorzaakt door apomorfine of d-amfetamine.

De te onderzoeken middelen en chloorpromazine-HCl werden

7211102

elk verwerkt tot een 1-procents suspensie in tragacantgom (TG) en parenteraal (PE) toegediend. Apomorfine-HCl en d-amfetamine-sulfaat werden opgelost in gedestilleerd water en subcutaan (SC) gedestilleerd. Het toegediende volume bedroeg 1 ml per 5 kg lichaamsgewicht. Alle doses werden uitgedrukt in mg/kg van de vrije base. De waarnemers wisten niet welke middelen aan de ratten werden toegediend.

Voor iedere behandeling werden op willekeurige wijze 10 mannelijke Sprague-Dawleyratten aangewezen en hieraan werd 10 het te onderzoeken middel, chlorporomazine of TG toegediend 180 minuten voordat zij 1,7 mg/kg apomorfine of 3,7 mg/kg d-amfetamine toegediend kregen. Waarnemingen gedurende 1 minuut werden uitgevoerd 20 minuten, 25 minuten en 30 minuten na de 15 toediening van apomorfine en 90 minuten, 100 minuten en 110 minuten na de toediening van amfetamine. Een rat werd beschouwd als beïnvloed door apomorfine, als hij gedurende alle drie waarnemingsperioden kauwen of likken vertoonde en als onder invloed van amfetamine, als hij gedurende één van de drie waarnemingsperioden likken, knagen, bijten of continue bewegingen 20 met de kop vertoonde. Voor ieder onderzocht middel werd de dosis (ED_{50}) bepaald, die het door amfetamine en door apomorfine veroorzaakte stereotype gedrag voorkwam.

Bij de bovenstaande proef bleken de verbindingen van de uitvinding werkzaam te zijn voor het voorkomen van het door 25 d-amfetamine veroorzaakte stereotype gedrag bij een trajekt van doses (ED_{50}) van 1,4 - 8 mg/kg lichaamsgewicht (vrije base) en in het geval van het door apomorfine veroorzaakte stereotype gedrag in een trajekt van doses (ED_{50}) van 5 - 16 mg/kg lichaamsgewicht (vrije base). Chloorporomazine was werkzaam voor het 30 voorkomen van het door d-amfetamine en apomorfine veroorzaakte stereotype gedrag in een dosis (ED_{50}) van resp. 8,6 mg/kg (vrije base) en 22,5 mg/kg (vrije base). De onderstaande tabel geeft een samenvatting van de resultaten van de bovenstaande proeven:

Verbinding (Formule I)		ED ₅₀ in mg/kg (als base) voor het voorkomen van stereotyp gemaakte gedrag bij ratten	
	<u>Q_n</u>	<u>R</u>	door d-amfetamine veroorzaakt
5	6.8-difluor	CH ₃	1,4
	6.8-difluor	H	4
	6-fluor	CH ₃	4
	6.7-difluor	CH ₃	4
10	8-fluor	CH ₃	8
	chloorpromazine	-	8,6
			22,5

Uit de bovenstaande tabel blijkt, dat de verbindingen van de uitvinding het door amfetamine en door apomorfine veroorzaakte stereotyp gedrag bij ratten verhinderen bij lagere doses (ED₅₀) dan nodig zijn van chloorpromazine. Een voorkeusverbinding van de uitvinding is 3-(dimethylamino) 6.8-difluor 1,2.3.4-tetrahydrocarbazool, wegens de aanzienlijk lagere doses (ED₅₀), die nodig zijn in vergelijking met chloorpromazine om het door d-amfetamine en door apomorfine veroorzaakte stereotyp gedrag bij ratten te voorkomen.

De verbindingen van de uitvinding met de struktuurformule I kunnen volgens verschillende hieronder beschreven werklijnen bereid worden, waarbij R en Q_n de bovengegeven betekenis hebben.

25 Bij een eerste werklijn worden de verbindingen van de uitvinding bereid door een Q'_n-fenylhydrazine (II), waarin Q'_n een 2-fluor-, 4-fluor-, 3.4-difluor- of 2.4-difluorgroep voorstelt, bij aanwezigheid van een geschikt zuur met een 4-(NRCH₃)₂-cyclohexanon (III) om te zetten. De reactie verloopt via een tussenprodukt, het Q'_n-fenylhydrazone van 4-(NRCH₃)₂-cyclohexanon (IV), dat bij aanwezigheid van een overmaat zuur een ringsluiting ondergaat tot het eindprodukt of dat desgewenst geïsoleerd kan worden, waarneer mildere reactieomstandigheden worden toegepast, dat wil zeggen als in een h.c. veelheid cyclohexanon gebruikt, die equivalent is aan of bij voorkeur minder dan de hoeveelheid Q'_n-fenylhydrazine en de reactie bij kamertemperatuur uitvoert. Als geschikte zuren zijn te noemen anorganische

7211102

zuren, bijvoorbeeld chloorwaterstofzuur, broomwaterstofzuur, zwavelzuur en fosforzuur, organische zuren, bijvoorbeeld azijnzuur en methaansulfonzuur, en Lewis-zuren, bijvoorbeeld boriumtrifluoride en zinkchloride. Wanneer het isoleren van het als 5 tussenprodukt gevormde hydrazon (IV) niet gewenst is, past men een overmaat van het geschikte zuur bij de reaktie toe, bij voorkeur ten minste 1 mol overmaat per mol van het Q'_n -fenylhydrazine. De reaktie kan geschikt worden uitgevoerd door de reaktiecomponenten in azijnzuur of in een alkoholische oplossing 10 van het zuur, bijvoorbeeld ethanolisch chloorwaterstofzuur, te verhitten, bij voorkeur op een temperatuur, waarbij het mengsel onder terugvloeikeling kookt. De voor voltooiing van de reaktie vereiste tijd loopt uiteen in afhankelijkheid van de toegepaste omstandigheden. In het algemeen is gebleken, dat een 15 reaktietijd van circa 1 - 4 uren bevredigend is. De als uitgangsprodukten gebruikte hydrazinen (II) en cyclohexanonen (III) zijn bekende verbindingen.

Volgens een tweede werkwijze worden de verbindingen van de uitvinding bereid door een amine met de formule $HNRCH_3$ (V) te 20 laten reageren met een $3-Y Q_n$ 1.2.3.4-tetrahydrocarbazool (VI), waarin Y een geschikte vervangbare, op zichzelf bekende groep is, bijvoorbeeld een halogenide, in het bijzonder chloride, bromide of jodide, of een organische sulfonyloxygroep met de formule $Z-SO_2-O$, waarin Z een organische groep voorstelt, bij- 25 voorbeeld een lage alkylgroep, een cycloalkylgroep of een even- tueel door een of meer lage alkylgroepen (bijvoorbeeld methyl), halogeenatomen en/of nitrogroepen gesubstitueerde fenyl- of lage fenylalkylgroep voorstelt, waarbij lage alkylgroepen steeds ten hoogste 6 koolstofatomen bezitten. Een in het bij- 30 zonder de voorkeur verdienende groep Y is de p.tolueensulfonyloxygroep. De reaktie wordt met voordeel, desgewenst in een geschikt oplosmiddel, uitgevoerd bij verhoogde temperaturen, bij voorkeur van circa $60^\circ - 200^\circ C$ en gedurende circa 1 - 24 uren. De druk van het systeem kan binnen ruime grenzen uiteenlopen 35 van atmosferische druk tot circa 42 kg/cm^2 . In het algemeen brengt men de reaktiecomponenten in een drukvat en verhit ze

onder de autogene druk. Volgens een voorkeursuitvoeringsvorm van deze tweede werkwijze verhit men een $3-(Z-SO_2-O) Q_n 1.2.3.4$ -tetrahydrocarbazool (VIA) met het amine (V) in een drukvat gedurende circa 20 uren op een temperatuur van $90^\circ - 150^\circ C$.

5 Het als tussenprodukt dienende $3-(Z-SO_2-O) Q_n 1.2.3.4$ -tetrahydrocarbazool (VIA) wordt bereid uit het overeenkomstige $3-(OH) Q_n 1.2.3.4$ -tetrahydrocarbazool (VII) door omzetting met een sulfonylchloride met de formule $Z-SO_2-Cl$ volgens bekende methoden (bijvoorbeeld bij aanwezigheid van een zuuracceptor, zoals 10 pyridine. Het $3-OH-Q_n 1.2.3.4$ -tetrahydrocarbazool (VII) wordt op zijn beurt volgens standaardmethoden, bijvoorbeeld alkalische hydrolyse, verkregen uit de overeenkomstige benzoxyloxyester met de formule $3-(O-COC_6H_5) Q_n 1.2.3.4$ -tetrahydrocarbazool (VIII). Deze benzoxyloxyester (VIII) wordt bereid door 15 omzetting van een geschikt Q_n -fenylhydrazine (II) met 4-benzoxyloxyhexanon, een bekende verbinding, onder toepassing van een methode als hierboven voor de eerste werkwijze beschreven is. Het als uitgangsproduct dienende $3-Y Q_n 1.2.3.4$ -tetrahydrocarbazool (VI), waarin Y halogeen is, wordt volgens standaardmethoden bereid uit het overeenkomstige $3-(OH) Q_n 1.2.3.4$ -tetrahydrocarbazool (VII), bijvoorbeeld door vervanging van de 20 3-hydroxylgroep door halogenide onder toepassing van een geschikt halogeneringsmiddel, bijvoorbeeld in het geval van het chloride, met behulp van thionylchloride.

25 Bij een derde werkwijze worden de verbindingen van de uitvinding bereid door reduktie van een formamide met de formule $3-[N(CHO)R] Q_n 1.2.3.4$ -tetrahydrocarbazool (IX). De reduktie wordt uitgevoerd in een geschikt oplostmiddel, bijvoorbeeld 30 tetrahydrofuran of diethylether en onder toepassing van een geschikt reduceermiddel, bijvoorbeeld een reduceermiddel van het hydridetype, zoals lithiumaluminiumhydride ($LiAlH_4$), boraan, (BH_3) of lithium-tri(2-methoxyethoxy)aluminiumhydride, $[LiAlH(OCH_2CH_2OCH_3)_3]$. De reaktie wordt in het algemeen uitgevoerd bij temperaturen van circa $20^\circ - 60^\circ C$, waarbij de reaktietijd circa 1-20 uren kan bedragen. De reduktie wordt geschikt uitgevoerd door het formamide (IX in tetrahydrofuran gedurende 35

circa 1 - 4 uren bij het kookpunt met het geschikte hydride te behandelen.

Het als uitgangsverbinding dienende 3-[N(CHO)R] Q_n 1.2.3.4-tetrahydrocarbazool (IX) wordt bereid door een Q'_n-fènylehydrazine (II) om te zetten met een 4-[N(CHO)R]-cyclohexanon (X) volgens een methode als hierboven beschreven voor de eerste werkijze. Het 4-[N(CHO)R]-cyclohexanon (X) wordt bereid door oxidatie van een N-(4-formyloxycyclohexyl)NR-formamide (XI) in aceton met chroomzuur-zwavelzuur in water (Jones reagens). Het formamide (XI) wordt bereid door een 4-(NHR)-cyclohexanol (XII) in een geschikt oplosmiddel, bijvoorbeeld tolureen, met mierenzuur om te zetten. De cyclohexanolen (XII) zijn bekende verbindingen.

De bovenbesproken drie synthesemethoden zijn samengevat in het reaktieschema.

Doordat zij een asymmetrisch koolstofatoom bezitten, dat wil zeggen het koolstofatoom op de plaats 3 van de 1.2.3.4-tetrahydrocarbazoolring, kunnen de verbindingen van de uitvinding met de formule I als optische isomeren voorkomen, dat wil zeggen in twee stereoisomere vormen (enantiomeren), waarvan de molecuulstructuren spiegelbeelden van elkaar zijn. Onder de uitvinding vallen derhalve de rechtsdraaiende isomeren en de linksdraaiende isomeren, hierna de d- en l-isomeren genoemd en de d.l-mengsels (racemische mengsels) van de verbindingen met de formule I. Het racemische mengsel van enige verbinding volgens formule I, dat direct volgens de bovenbeschreven synthesemethode verkregen wordt, kan volgens standaardscheidingsmethoden in het d-isomeer en l-isomeer gescheiden worden. Zo kan men het racemische mengsel in een mengsel van twee diastereoisomere additiezouten met zuren omzetten door een reaktie volgens standaardmethoden met een geschikt optisch aktief zuur, bijvoorbeeld d-wijnsteenzuur, l-appelzuur, l-amandelzuur, d-kamfer 10-sulfonzuur, dibenzoyl l-wijnsteenzuur en dergelijke, waarna de verkregen twee diastereoisomere zouten in het mengsel, die niet langer identiek of spiegelbeelden zijn en derhalve verschillende fysische eigenschappen bezitten, worden daarna gescheiden.

volgens gebruikelijke fysische methoden, zoals kristallisatie. De beide zo verkregen gescheiden diastereoisomere zouten kunnen daarna volgens standaardmethoden, bijvoorbeeld door behandeling met base, worden omgezet in het overeenkomstige d-isomeer en l-isomeer.

De nieuwe eindprodukten van het 1.2.3.4-tetrahydrocarbazool-type van de uitvinding zijn de verbindingen volgens formule I en de additiezouten daarvan met zuren. De verbindingen met de formule I in de vorm van de vrije base worden omgezet in de additiezouten met zuren door inwerking van een zuur op de base. Omgekeerd kunnen de vrije basen weer op een gebruikelijke wijze worden vrijgemaakt uit de additiezouten, dat wil zeggen door de zouten te behandelen met sterke waterige basen, bijvoorbeeld alkalimetaalhydroxiden, alkalimetaalcarbonaten en alkalimetaalbicarbonaten. De zo teruggevonden basen kunnen daarna met eenzelfde of een ander zuur worden omgezet, waarbij men weer hetzelfde of een ander additiezout met een zuur verkrijgt. Zodoende kunnen de nieuwe basen en al hun additiezouten met zuren gemakkelijk in elkaar worden omgezet.

Derhalve stelt formule I niet alleen de struktuurconfiguratie van de basen volgens formule I voor, maar is deze formule ook representatief voor de struktuureenheid, die alle verbindingen van formule I gemeenschappelijk hebben, onverschillig of zij de vorm van de vrije basen of de vorm van de additiezouten van de basen met zuren hebben. Het is gebleken, dat dank zij deze gemeenschappelijke struktuureenheid de basen en hun additiezouten met zuren een inherente farmacodynamische werkzaamheid hebben van het genoemde type. Deze inherente farmacodynamische werkzaamheid kan voor farmaceutische doeleinden benut worden door de toepassing van de vrije basen zelf of van de additiezouten daarvan, die gevormd zijn met farmaceutisch aanvaardbare zuren, dat wil zeggen zuren, waarvan de anionen onschadelijk zijn voor het dierlijke organisme in werkzame doses van de zouten, zodat gunstige eigenschappen, die inherent zijn aan de gemeenschappelijke struktuureenheid, die wordt voorgesteld door de vrije basen, niet teniet worden gedaan door aan de anionen

7211102

toe te schrijven neveneffekten.

Bij het benutten van deze farmacodynamische werkzaamheid van de zouten van de uitvinding verdient het natuurlijk de voorkeur farmaceutisch aanvaardbare zouten te gebruiken. Hoewel onoplosbaarheid in water, een hoge toxiciteit of gebrek aan kristalliniteit een bepaalde zoutsoort ongeschikt of minder gewenst kan maken voor toepassing als zodanig voor een bepaalde farmaceutische toepassing, kunnen de in water onoplosbare of toxische zouten omgezet worden in de overeenkomstige farmaceutisch aanvaardbare basen door het zout, als boven vermeld, met waterige base te ontleden of door de zouten om te zetten in een of ander gewenst farmaceutisch aanvaardbaar additiezout met zuur door dubbele ontledingsreakties, waarbij het anion betrokken is, bijvoorbeeld door ionenuitwisselingsmethoden.

Afgezien van hun toepasbaarheid voor farmaceutische doeleinden zijn de zouten bovendien geschikt als karakteriserende of identificatiederivaten van de vrije basen of bij isolatie of zuiveringsmethoden. Evenals alle additiezouten met zuren kunnen dergelijke karakteriserende of voor zuivering dienende zoutderivaten desgewenst toegepast worden om de farmaceutisch aanvaardbare vrije basen weer vrij te maken door de zouten om te zetten met waterige base of ze om te zetten in farmaceutisch aanvaardbare additiezouten met zuren, bijvoorbeeld met behulp van ionenuitwisseling.

Uit het bovenstaande blijkt, dat alle additiezouten met zuren van de nieuwe basen van de uitvinding bruikbare en waardevolle verbindingen zijn, onafhankelijk van overwegingen van oplosbaarheid, toxiciteit, fysische vorm en dergelijke, zodat zij alle onder de uitvinding vallen.

Het nieuwe van de verbindingen van de uitvinding ligt derhalve in de structuur van de basen en de kationenvormen van de nieuwe $3-(NRCH_3)_2Q_n$ 1.2.3.4-tetrahydrocarbazolen en niet in een bepaald zuurgedeelte of zuuranion, dat verband houdt met de zoutvormen van deze verbindingen; de zuurgedeelen of anionen, die in de zoutvormen aanwezig kunnen zijn, zijn op zichzelf niet nieuw en niet kritisch en derhalve kan men als zodanig ieder

zuuranion, of zuurachtige stof toepassen, die in staat is tot zoutvorming met basen. In waterige oplossingen bezitten de vrije basen en de in water oplosbare additiezouten met zuren van de verbindingen van de uitvinding beide een gemeenschappelijk ge-
5 protoneerd kation of ammoniumion.

De bovenbeschreven additiezouten met zuren kunnen bereid worden uit ieder organisch zuur, anorganisch zuur (met inbegrip van organische zuren, die anorganische groepen bevatten) of organometaalzuur, bijvoorbeeld organische mono- en polycarbonzuren, zoals bijvoorbeeld voorkomen in Beilsteins Organische Chemie, 4de editie, Delen III, IV, IX, X, XVI, XVII, XIX, XXI, XXII en XXV; organische mono- en polysulfon- en -sulfienzuren, zoals bijvoorbeeld voorkomen in Beilstein, Delen VI, XI, XVI en XXII; organische fosfon- en fosfienzuren, zoals bijvoorbeeld voorkomen in Beilstein, Delen XI en XVI; organische zuren van arseen en antimoon, zoals bijvoorbeeld voorkomen in Beilstein, Deel XVI; organische heterocyclische carbon-, sulfon- en sulfienzuren, zoals bijvoorbeeld voorkomen in Beilstein, Delen XVIII, XXII en XXV; zuur reagerende ionenuitwisselende harsen; en an-
10 organische zuren van ieder zuurvormend element of combinatie van elementen, zoals voorkomen in Mellor, Comprehensive Treatise on Inorganic and Theoretical Chemistry, Longman's Green and Co., New York, N.Y., Delen I-XVI. Bovendien worden andere zoutvormende verbindingen, die zuur zijn in hun chemische eigenschappen, maar die niet algemeen als zuren beschouwd worden in dezelfde
15 zin als carbon- of sulfonzuren eveneens onder de talrijke zuren gerekend, die toegepast kunnen worden ter bereiding van additiezouten van de verbindingen van de uitvinding. Hieronder vallen derhalve ook zuur reagerende fenolverbindingen, zoals bijvoorbeeld voorkomen in Deel VI van Beilstein, zuur reagerende ver-
20 bindingen met "geaktiveerde" of zuur reagerende waterstofatomen, bijvoorbeeld picrolonzuur- of barbituurzuurderivaten met een zuur reagerend proton, zoals bijvoorbeeld voorkomen in Cox c.s., Medicinal Chemistry, Deel IV, John Wiley and Sons, Inc., New York, N.Y. (1959). Ook als zoutvormende middelen worden zoge-
25 naamde Lewis-zuren beschouwd, die een elektronenpaar missen in
30
35

de buitenste "elektronenschil" en kunnen reageren met basische verbindingen met een niet-gemeenschappelijk elektronenpaar onder vorming van zouten, bijvoorbeeld boriumtrifluoride.

Representatieve voorbeelden van zuren, die geschikt zijn voor de vorming van additiezouten, zijn mierenzuur, azijnzuur, trifluorazijnzuur, isoboterzuur, α -mercaptopropionzuur, appeltaazuur, fumaarzuur, oxaalzuur, barnsteenzuur, succinamidezuur, glutaminezuur, wijnsteenzuur, citroenzuur, 4,4'-methyleenbis-(3-hydroxy 2-naftoëzuur), melkzuur, glycolzuur, gluconzuur, suikerzuur, ascorbienzuur, penicilline, benzoëzuur, 4-methoxybenzoëzuur, ftaalzuur, salicylzuur, acetylsalicylzuur, antianilzuur, 1-naftaleencarbonzuur, kaneelzuur, cyclohexaancarbonzuur, amandelzuur, tropazuur, crotonzuur, ethyndicarbonzuur, sorbienzuur, pyroslijmzuur, cholinezuur, pyreencarbonzuur, 2-pyridinecarbonzuur, 3-indoolazijnzuur, 1,3,4,5-tetrahydroxycyclohexaancarbonzuur, sulfamidezuur, methaansulfonzuur, ethaansulfonzuur, isethionzuur, benzeensulfonzuur, p.tolueensulfonzuur, benzeensulfienzuur, butylarsonzuur, diethylfosfienzuur, p.aminofenylarsienzuur, fenylstibienzuur, fenylfosfienigzuur, methaanfosfonzuur, fenylfosfienzuur, zure harsen, fluorwaterstofzuur, chloorwaterstofzuur, broomwaterstofzuur, joodwaterstofzuur, perchloorzuur, salpoterzuur, zwavelzuur, fosforzuur, cyaanwaterstofzuur, fosfowolframzuur, molybdeenzuur, fosfomolybdeenzuur, pyrofosforzuur, arseenzuur, picrinezuur, picrolonzuur, barbituurzuur, boriumtrifluoride en dergelijke.

De additiezouten met zuren worden bereid door de vrije base op te lossen in een waterige oplossing, die het juiste zuur bevat en het zout te isoleren door de oplossing te verdampen of door de vrije base en het zuur met elkaar te laten reageren in een organisch oplosmiddel in welk geval het zout direct neerslaat of verkregen kan worden door concentratie van de oplossing.

De verbindingen van de uitvinding met de formule I kunnen voor therapeutische toepassing geschikt worden gemaakt door een zoutvorm van de verbindingen onder steriele omstandigheden op te lossen in water (of in een equivalente hoeveelheid van een

niet-toxisch zuur als de vrije base gebruikt wordt) of in een fysiologisch aanvaardbaar waterig milieu, zoals fysiologische zoutoplossing, waarna de verkregen oplossingen in ampullen bewaard kunnen worden voor intramusculaire injectie. In plaats 5 daarvan kan men ze ook in doseereenheden opnemen, zoals tabletten of capsules voor orale toediening en wel op zichzelf of in combinatie met geschikte hulpmiddelen, zoals calciumcarbonaat, zetmeel, lactose, talk, magnesiumstearaat, acasiagom en dergelijke. Verder kunnen de verbindingen tot preparaten voor orale 10 toediening worden verwerkt als oplossingen in mengsels van water en alkohol, glycol of olie of als olie-in-wateremulsies; dit alles op dezelfde wijze als gebruikelijk voor geneesmiddelen.

15 De daadwerkelijke bepaling van de numerieke biologische gegevens, die bepalend zijn voor een gegeven verbinding, kan gemakkelijk worden uitgevoerd volgens standaardproefmethoden door personeel met een normale scholing op het gebied van farmacologische proefmethoden zonder dat uitgebreide proefnemingen nodig zijn.

20 De molecuulstructuren van de verbinding van de uitvinding werden vastgesteld op basis van hun synthesemethode en van onderzoek van hun infrarode en kernmagnetonische resonantiospectra en deze structuren werden bevestigd door de overeenstemming 25 tussen de berekende en gevonden waarden voor de elementairanalyse van representatieve voorbeelden.

De onderstaande voorbeelden lichten de uitvinding toe.

VOORBEELD I

3-(Dimethylamino) 6,8-difluor 1,2,3,4-tetrahydrocarbazool;
werkwijze 1

30 Een mengsel van 19,4 g 4-(dimethylamino)cyclohexanon-hydrochloride en 18,1 g 2,4-difluorfenylhydrazine-hydrochloride in 250 ml absolute ethanol werd 4 uren onder terugvloekoeling gekookt en vervolgens tot kamertemperatuur afgekoeld en gefilterd. Het filtraat werd drooggedampt en het ruwe hydrochloridezout werd in 500 ml water opgelost. De oplossing werd alkalisch 35 gemaakt en de ontstane witte vaste stof werd afgefilterd. Men

verkreeg zo 11,2 g 3-(dimethylamino) 6.8-difluor 1.2.3.4-tetrahydrocarbazool met smeltpunt 180° - 183°C (dichloorethaan).

De vrije base werd omgezet in het hydrochloridezout, smeltpunt 268° - 270°C.

5 De vrije base werd opgeslibd in isopropanol en er werd een equivalente hoeveelheid methaansulfonzuur toegevoegd. De oplossing werd onder verlaagde druk geconcentreerd, afgekoeld en gefiltreerd. Men verkreeg zo het methaansulfonaatzout met smeltpunt 187° - 189°C.

10 Men loste 12,5 g (0,05 mol) van de vrije base en 13,8 g (0,05 mol) hydraat van de dibenzoylester van 1-wijnsteenzuur op in 300 ml methanol en voegde 100 ml water toe. Een monster van deze oplossing werd gekrast tot kristallen gevormd werden en daarna werd de hoofdoplossing met deze kristallen geënt en gedurende een nacht in een koelkast gekoeld. De verkregen kristallen werden afgefilterd en het filtraat werd gedurende 4 dagen gekoeld, waarna de zo verkregen verdere hoeveelheid kristallen afgefilterd werd. De beide opbrengsten werden gekombineerd, opgeslibd in 100 ml water en met 5 ml 35-procents natronloog behandeld en 15 minuten geroerd. De verkregen vaste stof werd afgefilterd en herkristallisoord met benzoon-huixan. Men verkreeg zo 2,4 g ruw 1-3-(dimethylamino) 6.8-difluor 1.2.3.4-tetrahydrocarbazool-hydrochloride met smeltpunt 278° - 279°C, $[\alpha]_D^{25} = -69,8^\circ$ (2 % in H_2O). Een monster van het hydrochloridezout werd in de vrije base omgezet, 1-3-(dimethylamino) 6.8-difluor 1.2.3.4-tetrahydrocarbazool met smeltpunt 142,5° - 143,5°C.

30 Op overeenkomstige wijze als beschreven in de bovenstaande alinea maar onder vervanging van het hydraat van de dibenzoylester van 1-wijnsteenzuur door het overeenkomstige d-isomeer verkreeg men d-3-(dimethylamino) 6.8-difluor 1.2.3.4-tetrahydrocarbazool met smeltpunt 143° - 144°C; $[\alpha]_D^{24} = +86,3^\circ$ (2 % in methanol).

Werkwijze 2 (stappen a tot en met d)

35 (a) 3-Benzoyloxy 6.8-difluor 1.2.3.4-tetrahydrocarbazool
Een oplossing van 50,5 g 2.4-difluorfenylhydrazine en 76 g

4-benzyloxyhexanon in 400 ml absolute ethanol, die 1 equivalent chloorwaterstofzuur bevatte, werd gedurende 4 uren onder terugvloeikoeling gekookt. Bij afkoeling sloeg een vaste stof neer, die door filtratie verzameld werd. Men verkreeg zo 48,5 g 5 3-benzyloxy 6.8-difluor 1.2.3.4-tetrahydrocarbazool met smeltpunt 184° - 186°C (isopropanol).

(b) 3-Hydroxy 6.8-difluor 1.2.3.4-tetrahydrocarbazool

Een oplossing van 14,8 g 3-benzyloxy 6.8-difluor 1.2.3.4-tetrahydrocarbazool in 100 ml ethanol, die 3,3 g kaliumhydroxide en 10 ml water bevatte, werd 3 uren onder terugvloeikoeling gekookt en daarna in water gegoten. De ontstane olie kristalliseerde bij staan en de kristallen werden afgefilterd. Men verkreeg zo 7,9 g 3-hydroxy 6.8-difluor 1.2.3.4-tetrahydrocarbazool met smeltpunt 140° - 142°C.

15 (c) 3-(p.Tolueensulfonyloxy) 6.8-difluor 1.2.3.4-tetrahydrocarbazool

Een mengsel van 7,9 g 3-hydroxy 6.8-difluor 1.2.3.4-tetrahydrocarbazool en 7,45 g p.tolueensulfonylchloride werd in 25 ml pyridine verwarmd. Het kristallijne 3-(p.tolueensulfonyloxy) 20 6.8-difluor 1.2.3.4-tetrahydrocarbazool, dat zich afscheidde, werd door filtratie verzameld, met isopropanol gewassen en zonder verdere zuivering gebruikt.

25 (d) Een mengsel van het bovenstaande 3-(p.tolueensulfonyloxy) 6.8-difluor 1.2.3.4-tetrahydrocarbazool en 65 ml dimethylamine werd 20 uren in een autoclaaf op een temperatuur van 120° - 140°C verhit. De overmaat amine werd door destillatie verwijderd, het residu werd met natriumhydroxide basisch gemaakt en het mengsel werd met ether geëxtraheerd. De etherextracten werden gedroogd en de ether werd verdampt. Men verkreeg zo 3 g 30 3-(dimethylamino) 6.8-difluor 1.2.3.4-tetrahydrocarbazool met smeltpunt 180° - 183°C (dichloorethaan).

Werkwijze 3 (stappen a tot en met d)

(a) N-(4-Formyloxyhexyl) N-methylformamide

Een mengsel van 133 g 4-(methylamino)cyclohexanol, 460 ml 35 mierenzuur en 800 ml tolueen werd 16 uren onder roeren en terugvloeikoeling gekookt, waarna een Dean-Stark-waterafscheider in

de inrichting werd gebracht, waarop het koken onder terugvloeikoeling werd voortgezet tot zich niet langer een zwaardere laag afscheidde (totaal verwijderde volume bedroeg 390 ml). De toluen werd onder verlaagde druk verdampt, waarbij als residu een 5 olie achterbleef, die bij destillatie onder verlaagde druk 150 g N-(4-formyloxycyclohexyl) N-methylformamide gaf, dat onder een druk van 0,3 mm bij 138° - 143°C overging.

(b) N-Methyl N-(4-oxocyclohexyl) formamide

Een oplossing van 150 g N-(4-formyloxycyclohexyl) N-methylformamide in 900 ml aceton en 140 ml water werd bij 20° - 25°C druppelsgewijs behandeld met een oplossing van 82 g chroomtrioxide in 400 ml water en 78 ml geconcentreerd zwavelzuur. Toen de toevoeging voltooid was werd het mengsel 20 uren bij kamertemperatuur geroerd. Daarna werd de aceton onder verlaagde druk verdampt en het verkregen residu met warme chloroform geëxtraherd. Het chloroformextract werd boven magnesiumsulfaat gedroogd en geconcentreerd tot een olie, wat ten slotte onder verlaagde druk geschiedde. Na destillatie onder verlaagde druk verkreeg men 78 g N-methyl N-(4-oxocyclohexyl) formamide, dat onder een druk van 0,2 mm bij 115° - 118°C overging.

(c) 3-(N-Methylformamido) 6.8-difluor 1.2.3.4-tetrahydrocarbazool

Een mengsel van 15,5 g N-methyl N-(4-oxocyclohexyl) formamide en 19,3 g 2.4-difluorfenylhydrazine-sulfaat in 250 ml isopropanol, dat 2,7 ml geconcentreerd zwavelzuur bevatte, werd 25 3 uren onder roeren en terugvloeikoeling en onder stikstof verhit. Het mengsel werd afgekoeld, basisch gemaakt met een verzadigde oplossing van natriumbicarbonaat, drooggedampt, met water behandeld en met chloroform geëxtraheerd. Het gedroogde chloroformextract werd drooggedampt. Men verkreeg zo 17 g 3-(N-methylformamide) 6.8-difluor 1.2.3.4-tetrahydrocarbazool met smeltpunt 30 209° - 211°C (isopropanol).

(d) Bij een gekoelde oplossing van 9 g lithiumaluminiumhydride in 100 ml tetrahydrofuran voegde men druppelsgewijs onder roeren een oplossing van 24 g 3-(n-methylformamido) 6.8-difluor 35 1.2.3.4-tetrahydrocarbazool in 300 ml tetrahydrofuran. Het meng-

sel werd 4 uren onder terugvloeikoeeling verwarmd, waarna men het 16 uren bij kamertemperatuur liet staan. De overmaat lithium-aluminiumhydride werd ontleed door toevoeging van 36 ml water, gevuld door 120 ml dichloormethaan en het verkregen mengsel 5 werd gefiltreerd en het filtraat werd drooggedampt. Men verkreeg 16 g 3-(dimethylamino) 6.8-difluor 1.2.3.4-tetrahydrocarbazool met smeltpunt 183°C (isopropylacetaat).

VOORBEELD II

3-(Methylamino) 6.8-difluor 1.2.3.4-tetrahydrocarbazool

10 Een oplossing van 3,5 g 4-(methylamino)cyclohexanon, 5,1 g 2.4-difluorfenylhydrazine-hydrochloride en 4 g methaansulfonzuur in 50 ml absolute ethanol werd 4 uren onder terugvloeikoeeling verwarmd en daarna afgekoeld en gefiltreerd. De verkregen vaste stof werd met isopropanol gewassen en in chloroform met 15 10-procents kaliloog behandeld. Het chloroformextrakt werd drooggedampt. Men verkreeg zo 3-(methylamino) 6.8-difluor 1.2.3.4-tetrahydrocarbazool met smeltpunt 135° - 138°C, dat omgezet werd in het hydrochloridezout met smeltpunt >280°C.

20 Op andere wijze werd deze verbinding (smeltpunt 136° - 138°C) bereid door 8 g 3-(p.tolueensulfonyloxy) 6.8-difluor 1.2.3.4-tetrahydrocarbazool en 30 g 40-procents methylamine in 120 ml 2-ethoxyethanol te verwarmen volgens werkwijze 2 (d), beschreven in Voorbeeld I.

VOORBEELD III

3-(Dimethylamino) 6-fluor 1.2.3.4-tetrahydrocarbazool

25 Tewerkgaande als in Voorbeeld II onder toepassing van 8,7 g 4-(dimethylamino)cyclohexanon en 10 g 4-fluorfenylhydrazine-hydrochloride in ethanol en 50 ml 5n ethanolisch chloorwaterstofzuur verkreeg men 3-(dimethylamino) 6-fluor 1.2.3.4-tetrahydrocarbazool, dat bij behandeling in ether met etherisch chloorwaterstofzuur 10,9 g van het overeenkomstige hydrochloridezout gaf met smeltpunt 264° - 268°C.

VOORBEELD IV

3-(Dimethylamino) 8-fluor 1.2.3.4-tetrahydrocarbazool

30 Volgens de in Voorbeeld II beschreven werkwijze en onder toepassing van 7,8 g 4-(dimethylamino)cyclohexanon en 9 g

2-fluorfenylhydrazine-hydrochloride in 50 ml ethanol en 10 ml 5n ethanolisch chloorwaterstofzuur verkreeg men 3-(dimethylamino) 8-fluor 1.2.3.4-tetrahydrocarbazool, dat bij behandeling in ether met etherisch chloorwaterstofzuur 6,5 g van het overeenkomstige hydrochloridezout gaf met smeltpunt 298° - 302°C.

Een deel van de vrije base werd opgeslibbd in isopropanol en er werd een equivalente hoeveelheid methyleensulfonzuur toegevoegd. De oplossing werd onder verlaagde druk geconcentreerd, afgekoeld en gefiltreerd. Men verkreeg zo het overeenkomstige methyleensulfonaatzout met smeltpunt 174° - 176°C.

VOORBEELD V

3-(Dimethylamino) 6.7-difluor 1.2.3.4-tetrahydrocarbazool

Volgens de in Voorbeeld II beschreven werkwijze en onder toepassing van 11,6 g 4-(dimethylamino)cyclohexanon-hydrochloride en 10,7 g 3.4-difluorfenylhydrazine-hydrochloride en 150 ml absolute ethanol verkreeg men 12,8 g 3-(dimethylamino) 6.7-difluor 1.2.3.4-tetrahydrocarbazool met smeltpunt 160° - 164°C. Deze verbinding werd in isopropanol met ethanolisch chloorwaterstofzuur behandeld, waarbij men het overeenkomstige hydrochloridezout verkreeg met smeltpunt 257° - 260°C.

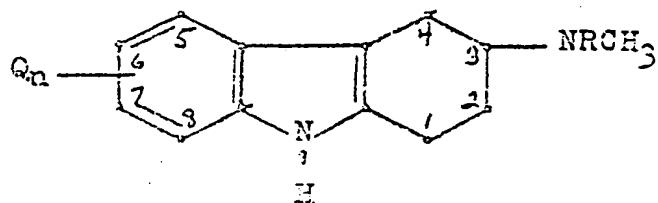
C O N C L U S I E S:

1. Werkwijze ter bereiding van een 3-amino 1.2.3.4-tetrahydrocarbazool, met het kenmerk, dat men op een voor analoge verbindingen op zichzelf bekende wijze een verbinding bereidt met de formule I, waarin R waterstof of een methylgroep en Q_n een 6-fluor-, 8-fluor-, 6.7-difluor- of 6.8-difluorgroep voorstelt of een additiezout daarvan met een zuur.
2. Werkwijze volgens conclusie 1 met het kenmerk, dat men 3-(dimethylamino) 6.8-difluor 1.2.3.4-tetrahydrocarbazool of een additiezout daarvan met een zuur bereidt.
3. Werkwijze ter bereiding van een in conclusie 1 gedefinieerde verbinding, met het kenmerk, dat men (a) een verbinding met de formule II, waarin Q'_n een 2-fluor-, 4-fluor-, 3.4-difluor- of 2.4-difluorgroep voorstelt, omzet met een verbinding met de formule III; (b) een verbinding met de formule VI, waarin Y een halogeenatoom of een groep Z-SO₂-O voorstelt, waarbij

z een organische groep betekent, omzet met een amine met de formule HNRCH_3 ; of (c) een verbinding met de formule IX, reduceert, waarbij steeds R waterstof of een methylgroep en Q_n een 6-fluor-, 8-fluor-, 6.7-difluor- of 6.8-difluorgroep voorstelt,
5. en desgewenst een verkregen basische verbinding omzet in een additiezout met een zuur.

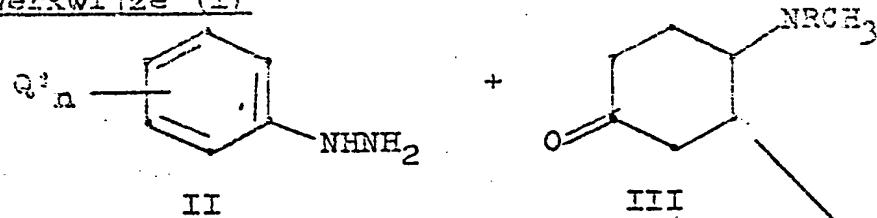
4. Werkwijze ter bereiding van een farmaceutisch preparaat, met het kenmerk, dat men een in conclusie 1 gedefinieerde verbinding in een farmaceutisch geschikte toedieningsvorm brengt.
10 5. Gevormd farmaceutisch preparaat, verkregen onder toepassing van de werkwijze volgens conclusie 4.

7211102

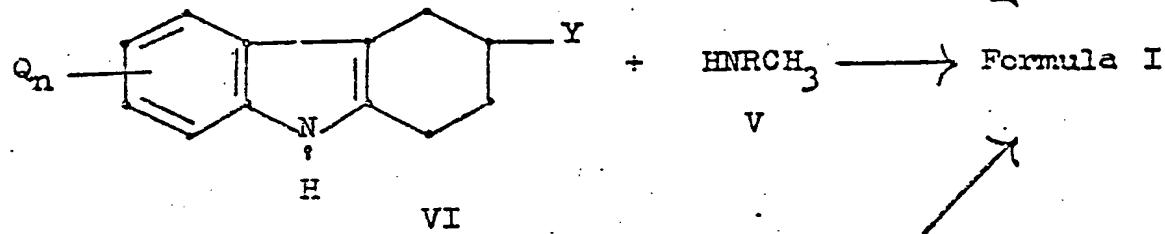


REAKTIESCHEMA

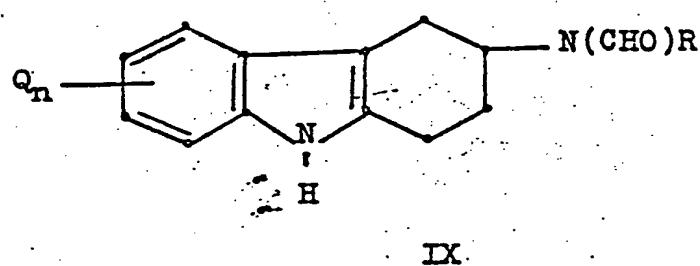
Werkwijs (1)



Werkwijs (2)



Werkwijs (3)



7211102

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- BLACK BORDERS**
- IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- FADED TEXT OR DRAWING**
- BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- SKEWED/SLANTED IMAGES**
- COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- GRAY SCALE DOCUMENTS**
- LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.

THIS PAGE BLANK (USPTO)